

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5051865号
(P5051865)

(45) 発行日 平成24年10月17日(2012.10.17)

(24) 登録日 平成24年8月3日(2012.8.3)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/546	(2006.01)	A 6 1 K	31/546
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26

請求項の数 17 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-592867 (P2002-592867)
(86) (22) 出願日	平成14年5月28日 (2002.5.28)
(65) 公表番号	特表2005-515155 (P2005-515155A)
(43) 公表日	平成17年5月26日 (2005.5.26)
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/016428
(87) 国際公開番号	W02002/096354
(87) 国際公開日	平成14年12月5日 (2002.12.5)
審査請求日	平成17年5月27日 (2005.5.27)
審判番号	不服2009-11717 (P2009-11717/J1)
審判請求日	平成21年6月26日 (2009.6.26)
(31) 優先権主張番号	60/294, 141
(32) 優先日	平成13年5月29日 (2001.5.29)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	09/867, 353
(32) 優先日	平成13年5月29日 (2001.5.29)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	509022185
	タケダ ファーマシューティカルズ ユー
	. エス. エー. インコーポレイティド
	アメリカ合衆国、イリノイ・60015、
	デイアーフィールド、ワン・タケダ・パー
	クウエイ
(74) 代理人	100062007
	弁理士 川口 義雄
(74) 代理人	100114188
	弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100140523
	弁理士 渡邊 千尋
(74) 代理人	100119253
	弁理士 金山 賢敦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レシチンでのプロドラッグエステル非乳化調合物の経口バイオアベイラビリティの向上

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

レシチンを含有する非乳化調合物の状態のセフジトレンピボキシルを調合する段階を含む、セフジトレンピボキシルの経口バイオアベイラビリティを向上させる方法であって、該レシチンが、脱油レシチン、ヒドロキシル化レシチンおよびリゾレシチンから成る群から選択される改質レシチンである、前記方法。

【請求項 2】

前記調合物が、希釈剤、滑沢剤、流動性促進剤、崩壊剤、保存薬、芳香薬、酸化防止剤、甘味剤およびそれらの組合せから成る群より選択された少なくとも一つの追加成分をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

セフジトレンピボキシルのレシチンに対する重量比が、約 99 : 1 ~ 約 1 : 2 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

セフジトレンピボキシル、およびレシチンを含む、乳化されていない医薬組成物であって、該レシチンが、脱油レシチン、ヒドロキシル化レシチンおよびリゾレシチンから成る群から選択される改質レシチンである、前記医薬組成物。

【請求項 5】

希釈剤、滑沢剤、流動性促進剤、崩壊剤、保存薬、芳香薬、酸化防止剤、甘味剤およびそれらの組合せから成る群より選択された少なくとも一つの追加成分をさらに含む、請求

項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

セフジトレンピボキシルのレシチンに対する重量比が、約 99.9 : 0.1 ~ 約 10 : 90 である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

セフジトレンピボキシルのレシチンに対する重量比が、約 99 : 1 ~ 約 80 : 20 である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 8】

レシチン含有する、乳化されていない固体調合物の状態のセフジトレンピボキシルを調合する段階を含む、セフジトレンピボキシルの経口バイオアベイラビリティを向上させる方法であって、該レシチンが、脱油レシチン、ヒドロキシル化レシチンおよびリゾレシチンから成る群から選択される改質レシチンである、前記方法。

10

【請求項 9】

前記調合物が、希釈剤、滑沢剤、流動性促進剤、崩壊剤、保存薬、芳香薬、酸化防止剤、甘味剤およびそれらの組合せから成る群より選択された少なくとも一つの追加成分をさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

セフジトレンピボキシルのレシチンに対する重量比が、約 99 : 1 ~ 約 80 : 20 である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

20

セフジトレンピボキシル、およびレシチンを含む、固体である医薬組成物であって、セフジトレンピボキシルおよびレシチンは乳化されておらず、該レシチンが、脱油レシチン、ヒドロキシル化レシチンおよびリゾレシチンから成る群から選択される改質レシチンである、前記医薬組成物。

【請求項 12】

希釈剤、滑沢剤、流動性促進剤、崩壊剤、保存薬、芳香薬、酸化防止剤、甘味剤およびそれらの組合せから成る群より選択された少なくとも一つの追加成分をさらに含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

セフジトレンピボキシルのレシチンに対する重量比が、約 99.9 : 0.1 ~ 約 10 : 90 である、請求項 11 に記載の組成物。

30

【請求項 14】

セフジトレンピボキシルのレシチンに対する重量比が、約 99 : 1 ~ 約 80 : 20 である、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 15】

a) セフジトレンピボキシル、レシチンおよび場合によっては少なくとも一つの賦形剤をブレンドして、水の添加を伴わないで、パウダーブレンドを形成する段階；

b) 前記パウダーブレンドを圧縮して錠剤にする段階；およびその後、

c) 前記錠剤を回収する段階

を含む、直接圧縮によって錠剤を調製するための方法であって、

40

セフジトレンピボキシルおよびレシチンは乳化されておらず、該レシチンが、脱油レシチン、ヒドロキシル化レシチンおよびリゾレシチンから成る群から選択される改質レシチンである、前記方法。

【請求項 16】

前記賦形剤が、デンプン、スクロース、セルロース、第二リン酸カルシウムおよびそれらの組合せから成る群より選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

段階 a) において、希釈剤、滑沢剤、流動性促進剤、崩壊剤、保存薬、芳香薬、酸化防止剤、甘味剤およびそれらの組合せから成る群より選択された追加成分を少なくとも一つさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、レシチンを含有する非乳化調合物としてプロドラッグエステルを調合することによってプロドラッグエステルの経口バイオアベイラビリティを向上させるための方法；ならびに少なくとも一つの抗生物質およびレシチンの非乳化調合物の状態の医薬組成物；その非乳化調合物で感染を治療する方法、および薬物とレシチンのブレンドを直接圧縮することによる錠剤調製法に関する。非乳化調合物は、固体剤、錠剤、カプセル、トローチ剤、懸濁剤、エリキシル剤および液剤を含むが、エマルジョン、リポソーム、脂質マトリックス系およびマイクロエマルジョンは含まない。適するプロドラッグエステルは、セ

10

【背景技術】

【0002】

多数の薬物の経口バイオアベイラビリティを、それらのプロドラッグエステルを合成することによって向上させることができる。こうした化学的改質は、これらの化合物の親油性を変化させ、それによって、これらの化合物は、胃腸管粘膜を通した受動的拡散にさらに適するものとなりうる、それ故、これらの化合物の経口吸収が改善される。吸収されると、これらのプロドラッグは、加水分解されて、治療活性である親化合物を生じる。セ

20

【0003】

大部分のセファロsporinは、生理的腸内pHでイオン化される遊離カルボキシル基を含有するジペプチド様構造によって特徴付けられる。多くのセファロsporinは、比較的塩基性のアミノ基も含有する。その結果として生じる極性によって、これらのセファロsporinは、あまり経口投与に適さないものとなりうる。セファロsporinの経口バイオアベイラビリティを向上させるための一つのアプローチは、4位のカルボン酸基のエステル化である。そのように生成された誘導体は、極性が低下しており、受動的拡散によって吸収されうる。

【0004】

セフジトレンは、グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方に対して強い抗菌作用を示すセファロsporin - ラクタム抗生物質である。しかし、その経口吸収は限られている。セフジトレンの合成は、米国特許第4,839,350号および第4,918,068号に開示されており、注射用セフジトレン製剤は、米国特許第5,595,986号に開示されている。カルボン酸部分でセフジトレンとピバロイルオキシメチル（ピボキシル）エステルを生成することによって合成されるセフジトレンピボキシルは、より良好な経口吸収を示し、吸収されると酵素エステラーゼにより短時間でセフジトレンに加水分解される。しかし、この化合物の経口バイオアベイラビリティは低い。そのプロドラッグエステルは、それが吸収されうる前でさえ時期尚早の加水分解を受けることがあり、その結果、経口バイオアベイラビリティが低い親化合物を生じるためである。セフジトレンピボキシルは、腸管内でセフジトレンとピバロイルオキシメチルアルコールに分解される。加えて、セフ

30

40

【0005】

エステラーゼ酵素は、エステル結合を分解し、人間の薬として使用される多数の化合物の代謝に関係する加水分解酵素である。3つのエステラーゼ、すなわち、カルボキシルエステラーゼ、コリンエステラーゼおよびアリール - エステラーゼは、外因性化合物を加水分解できることが判明した。ラットにセフジトレンピボキシルを用いて以前に行われた研究によって、カルボキシルエステラーゼが、エステル副鎖の代謝に主として関係し、コリ

50

ンエステラーゼが、一部関係することを実証された。

【0006】

プロ - ドラッグエステル of the 時期尚早 of the 脱エステル化防止のために、多数のアプローチが試されている。例えば、カルボキシルエステラーゼのためのリン酸 p - ニトロフェニルおよびリン酸ビス - p - ニトロフェニル、コリンエステラーゼのためのネオスチグミン、またはアリアルエステラーゼのための p - ヒドロキシ水銀安息香酸などのエステラーゼ阻害剤補助薬が、用いられている。もう一つのアプローチは、プロ - ドラッグエステルのエステラーゼ媒介分解を低下させるために、果実抽出エステルを用いる。さらにもう一つのアプローチでは、セフポドキシムプロキセチルをサブ - ミクロ - エマルジョンとして調合して、コリンエステラーゼ酵素からプロ - ドラッグを保護している。しかし、セファロスポリンの経口バイオアベイラビリティを向上させるための改善された方法は、当技術分野において有意な前進を未だに意味する。

10

【0007】

本発明者らは、今般、固体調合物においてセフジトレンピボキシルとともにレシチンを使用することによって、その薬物の経口バイオアベイラビリティが大いに向上することを発見した。

【0008】

歴史的には、用語「レシチン」は、ギリシャ語「*lekithos*」を語源とし、卵黄からの脂質を含有するリンに対して用いられた。後に、この用語は、一つの定義されたリン脂質、ホスファチジルコリンに対してのみ用いられた。この用語は、科学文献中でなお一般に用いられており、その場合、レシチンは、1, 2 - ジアシル - sn - グリセロ - 3 - ホスファチジルコリンを表す。医薬および食品に用いられている市販のレシチンは、天然脂質（主としてトリグリセリド、少量の遊離脂肪酸およびステロール）、極性脂質（リン脂質および糖脂質）および炭水化物の複合混合物に対して用いられる用語である。主なリン脂質は、PC（ホスファチジル - コリン）、PE（ホスファチジル - エタノールアミン）、およびPI（ホスファチジル - イノシトール）である。幾つかのレシチン源としては、卵、大豆、ナタネ、およびヒマワリが挙げられる。

20

【0009】

レシチンは、分散剤、乳化剤および安定剤として製薬業界で広く用いられている。これらは、静脈内投与、筋肉内投与、局所投与、経口投与および直腸内投与用の調合物に用いられる。米国特許第 5, 319, 116 号は薬理使用のためのレシチン画分の調製法を開示している。レシチンは、薬物のバイオアベイラビリティの向上におけるそれらの役割について広く調査されている。例えば、米国特許第 5, 098, 606 号は、セファロスポリンのバイオアベイラビリティを向上させるための乳化剤としてのレシチンの使用を開示しており；米国特許第 5, 651, 991 号は、薬物の送達に有用な微粒子の脂肪エマルジョン（前記エマルジョンの表面層は、レシチンから成る）を開示しており；米国特許第 6, 113, 921 号は、レシチンなどのリン脂質乳化剤を含む局所または経皮適用のための医薬組成物を開示しており；米国特許第 6, 127, 349 号は、リン脂質での抱合により抗生物質を含む薬物のバイオアベイラビリティを向上させる方法を開示しており；ならびに Fagerholm らは、*J. Pharm. Pharmacol.*, 第 50 (5) 巻、467 - 473 ページにおいて、ホスファチジルコリンおよび中鎖モノアシルグリセロールから成る「脂質マトリックス薬物送達系 (lipid matrix drug delivery system)」を開示している。

30

40

【0010】

さらに、Crauste - Manciet らは、*International Journal of Pharmaceutics*, 第 165 巻, (1998), 97 - 106 ページにおいて、乳化剤として大豆レシチンを用いてマイクロエマルジョンを生成するような、カルボキシルエステラーゼ酵素の存在下でセフポドキシムプロキセチルを分解から保護するための方法を開示している。この方法では、セフポドキシムプロキセチルを補助溶媒に溶解し、その後、この混合物を大豆油または中鎖トリグリセリド油に溶解した

50

。レシチンが用いられる時には、レシチンを油相に溶解し、ポリソルベート20（非イオン性乳化剤）が用いられる時には、ポリソルベート20を水性相に溶解した。両方の相を60 に加熱し、混合して、高剪断ミキサーを用い、相転移法によって乳化させた。

【0011】

加えて、Burnsらは、The Journal of Biological Chemistry, 第256巻, (1981), 2716-2722ページにおいて、短鎖レシチンとトリグリセリドを併用する混合ミセルの合成を開示している。この合成には、ベンゼンおよび/またはクロロホルムに両方の脂質を共に溶解し、N₂下で溶媒を除去して、少なくとも2時間、低圧で排気し、その後、水溶液を添加して、4時間、室温でインキュベートすることが必要である。ホスホリパーゼ酵素によるこれらの粒子中のトリグリセリドリパーゼの加水分解速度は、トリグリセリドエマルジョン単独のものの0.3倍から0.5倍であった。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

しかし、複雑な調合技術を用いることなく、セフジトレンピボキシルなどの抗生物質の経口バイオアベイラビリティを向上させる簡略化された薬物送達系が、望ましいだろう。

【課題を解決するための手段】

【0013】

レシチンは、エマルジョン、マイクロエマルジョンおよびリポソーム薬の調合に用いられている。しかし、本発明者らは、今般、驚くべきことに、固体調合物などの非乳化経口調合物においてレシチンとエステラーゼ分解を受けやすいプロドラッグエステルとを併用すると、乳化剤を添加せずとも、プロドラッグエステルの分解が、非常に阻害されることが判明した。詳細には、レシチン含有固体調合物ではセフジトレンピボキシルなどのセファロsporin - ラクタム抗生物質の有効性を非常に向上させることができる。

20

【0014】

本発明は、レシチンを含有する非乳化調合物の状態のプロドラッグエステルを調合する段階を含む、プロドラッグエステルの経口バイオアベイラビリティを向上させる方法に関する。

【0015】

本発明は、レシチンを含有する固体調合物の状態のプロドラッグエステルを調合する段階を含むプロドラッグエステルの経口バイオアベイラビリティを向上させる方法にも関する。抗生物質、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬またはアンギオテンシンIIアンタゴニストを含む該プロドラッグエステルは、あらゆる治療用クラスに属しうる。本発明に好ましいプロドラッグエステルは、セフジトレンピボキシルなどのセファロsporin - ラクタム抗生物質またはその医薬適合性の塩である。

30

【0016】

本発明は、抗生物質の少なくとも一つとレシチンとを含む、乳化されていない医薬組成物にも関する。

【0017】

本発明は、抗生物質の少なくとも一つとレシチンとを含む、固体である医薬組成物にも関する。該抗生物質は、テトラサイクリン、エリスロマイシン、ミデカマイシン、アンホテリシン、セフジトレン、セフジトレンピボキシル、ナリジクス酸、グリセオフルビン、ミノサイクリンまたはそれらの組合せでありうる。

40

【0018】

本発明に好ましい医薬組成物は、セフジトレンピボキシルまたはその医薬適合性の塩とレシチンを含有し、且つ、固体である。

【0019】

本発明は、少なくとも一つの抗生物質とレシチンの治療有効量の固体調合物をそうした治療が必要な患者に投与する段階を含む、感染の治療法にも関する。該抗生物質は、セフ

50

ジトレンピボキシルなどのセファロスポリン - ラクタム抗生物質またはその医薬適合性の塩でありうる。

【 0 0 2 0 】

本発明は、

a) 薬物、レシチンおよび場合によっては少なくとも一つの賦形剤をブレンドして、パウダーブレンドを形成する（パウダーブレンドを形成するために水の添加を伴わない）段階；

b) 前記パウダーブレンドを圧縮して錠剤にする段階；およびその後、

c) 前記錠剤を回収する段階

を含む、直接圧縮によって錠剤を調製するための方法にも関する。

10

【 0 0 2 1 】

該賦形剤は、デンプン、スクロース、セルロース、第二リン酸カルシウムまたはそれらの組合せでありうる。この方法を実施するために、希釈剤、滑沢剤、流動性促進剤、崩壊剤、保存薬、芳香薬、酸化防止剤、甘味剤およびそれらの組合せなどの追加成分を少なくとも一つ、段階 a) において追加することができる。

【 0 0 2 2 】

上に記載した本発明のあらゆる側面に関して、レシチンは、ホスファチジルコリンまたはその誘導体である。加えて、本組成物は、希釈剤、滑沢剤、流動性促進剤、崩壊剤、保存薬、芳香薬、酸化防止剤、甘味剤およびそれらの組合せなどの他の成分を含有することができる。本組成物における抗生物質（セフジトレンピボキシルを含むセファロスポリン - ラクタム抗生物質など）のレシチンに対する重量比は、約 99.9 : 0.1 ~ 約 10 : 90 でありうる。本発明に好ましい、抗生物質（セフジトレンピボキシルなど）のレシチンに対する重量比は、約 99 : 1 ~ 約 1 : 2 である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 3 】

本発明は、レシチンを含有する非乳化調合物としてプロドラッグエステルを調合することによってプロドラッグエステルの経口バイオアベイラビリティを向上させるための方法；ならびに少なくとも一つの抗生物質およびレシチンの非乳化調合物の状態の医薬組成物；その非乳化調合物で感染を治療する方法、および薬物とレシチンのブレンドを直接圧縮することによる錠剤の調製法に関する。非乳化調合物は、固体剤、錠剤、カプセル、トローチ剤、懸濁剤、エリキシル剤および液剤を含むが、エマルジョン、リポソーム、脂質マトリックス系およびマイクロエマルジョンは含まない。適するプロドラッグエステルは、セフジトレンピボキシルなどのセファロスポリン - ラクタム抗生物質であり、適する非乳化調合物は、固体調合物である。

30

【 0 0 2 4 】

組成物および方法の詳細な考察を以下に続ける。

【 0 0 2 5 】

組成物

本組成物は、非乳化調合物の状態の少なくとも一つの抗生物質および少なくとも一つのレシチンを含む。錠剤、カプセル、トローチ剤、懸濁剤、エリキシル剤および液剤は、すべて、非乳化調合物の例である。錠剤は、例えば、咀嚼錠、発泡錠またはバツカル錠でありうる。カプセルは、例えば、硬質ゼラチンカプセルまたは軟ゲルカプセルであることができる。適する抗生物質には、数ある中でもテトラサイクリン、エリスロマイシン、セフジトレン、セフジトレンピボキシル、ミデカマイシン、アンホテリシン、ナリジクス酸、グリセオフルピンおよびミノサイクリンが挙げられる。

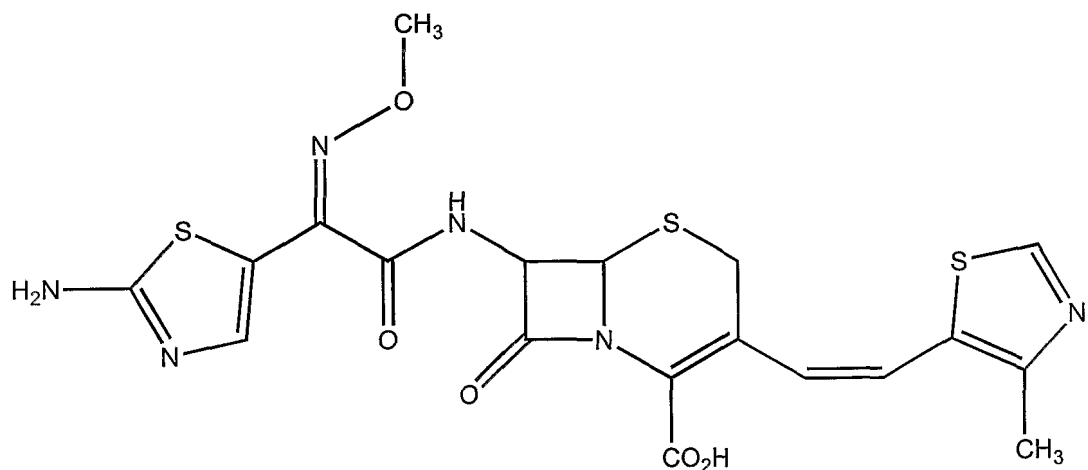
40

【 0 0 2 6 】

セフジトレンは、下に示す式 I :

【 0 0 2 7 】

【化 1】



10

式 I

の抗生物質である。

【 0 0 2 8 】

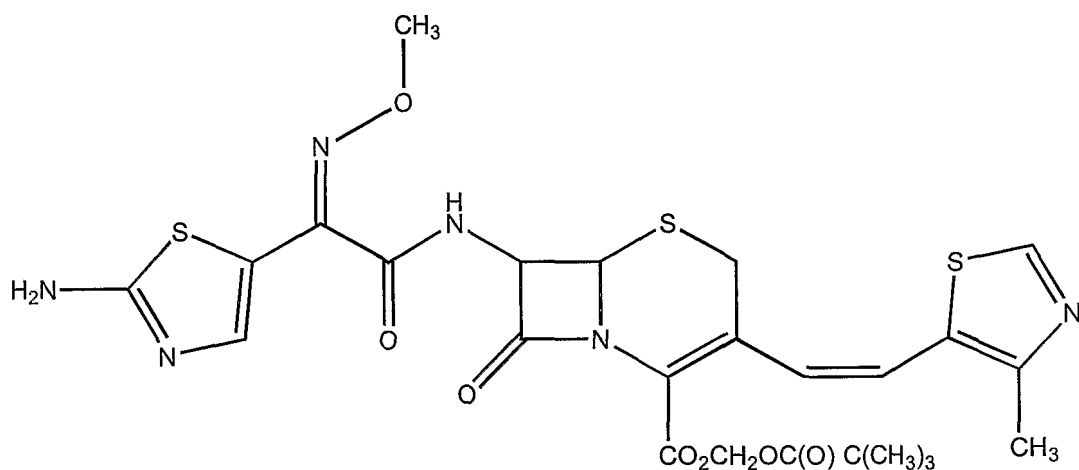
セフジトレン、すなわち、化学命名法で (6R, 7R) - 7 - ((Z) - 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシ - イミノアセトアミド) - 3 - ((Z) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - エテニル) - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザビシクロ (4 . 2 . 0 .) - オクト - 2 - エン - 2 - カルボン酸は、米国特許第 4 , 8 3 9 , 3 5 0 号に開示されている。この 2 - カルボン酸をピバロイルオキシメチル基でエステル化して、下の式 II に示すセフジトレンピボキシル (米国特許第 4 , 8 3 9 , 3 5 0 号および同第 4 , 9 1 8 , 0 6 8 号) を生成することができる。この化学化合物は、日本の明治製菓株式会社からバルク化学薬品として入手可能であり、カゼインナトリウムを含有するセフジトレンピボキシルの調合物 (米国特許第 5 , 9 5 8 , 9 1 5 号に開示されている) は、日本の明治製菓株式会社から商品名 M E I A C T で 1 0 0 m g 錠剤などで入手可能である。

20

30

【 0 0 2 9 】

【化 2】



40

式 II

【 0 0 3 0 】

式 II のセファロスポリンまたはその医薬適合性の塩は、グラム陰性菌およびグラム陽

50

性菌に対して広い範囲の抗菌作用を有する。この化合物は、特に、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎杆菌 (*Klebsiella pneumoniae*) およびインフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) に対して高い抗菌活性を示す。

【0031】

本発明の抗生物質は、無機酸または有機酸から誘導される医薬適合性の塩の形態で用いることができる。「医薬適合性の塩」という文言は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応およびこれらに類するものを伴うことなく、ヒトおよび下等動物の組織との接触使用に、健全な医学的判断の範囲内で適し、且つ、妥当な損益比に見合う塩を意味する。

【0032】

医薬適合性の塩は、当技術分野においてよく知られている。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977の66:1以降で詳細に医薬適合性の塩を説明している。この塩は、本発明の化合物の最終的な分離および精製中にインサイチューで調製することができ、または遊離塩基の官能基に適する有機酸と反応させることによって別に調製することができる。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩 (イソチオン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩が挙げられるが、それらに限定されない。また、塩基性窒素含有基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなどのハロゲン化低級アルキル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルのような硫酸ジアルキル；塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルなどの長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジルおよびフェネチルのようなハロゲン化アリールアルキル、その他などの物質で四級化することができる。その結果、水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性の生成物が得られる。医薬適合性の酸付加塩を生成するために用いることができる酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。

【0033】

塩基性付加塩は、カルボン酸含有部分を、医薬適合性の金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩などの適する塩基と、あるいはアンモニアまたは有機第一、第二もしくは第三アミンと反応させることによって、本発明の化合物の最終分離および精製中にインサイチューで調製することができる。医薬適合性の塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属をベースにしたカチオンおよびアルミニウム塩およびこれらに類するもの、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウムおよびエチルアンモニウムを含む非毒性第四アンモニアおよびアミンカチオンが数ある中でも挙げられるが、それらに限定されない。塩基付加塩の調合に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンおよびこれらに類するものが挙げられる。

【0034】

抗生物質は、調合物の10重量%から99.9重量%、好ましくは、調合物の80重量%から99重量%でありうる。

【0035】

本組成物は、希釈剤、滑沢剤、流動性促進剤、崩壊剤、保存薬、芳香薬、酸化防止剤、

10

20

30

40

50

甘味剤またはそれらの組合せなどの追加成分を含有することもできる。適する希釈剤には、ラクトースが挙げられ、適する滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウムが挙げられ、適する流動性促進剤には、タルクが挙げられ、適する崩壊剤には、クロスカルメロースが挙げられ、適する保存薬には、メチルパラベンが挙げられ、適する酸化防止剤には、アスコルビン酸ナトリウムが挙げられ、適する甘味剤にはスクロースおよびアスパルテームが挙げられる。

【 0 0 3 6 】

固体調合物を顆粒化し、水中の懸濁物として投与することができる。そのように投与される時、該調合物は、数ある中でもアルギン酸もしくはペントナイトを含む懸濁化剤、またはガーゴム、キサンチンゴムもしくはカルボキシメチルセルロースなどの粘度上昇剤と

10

【 0 0 3 7 】

本発明の組成物を製造するために、抗生物質は、レシチンとブレンドするか、レシチンとともに顆粒化し、場合によっては、適する賦形剤と混合する。この方法は、リポソームまたはエマルジョンを生成するために必要な方法とは対照的に、固形剤を調合するために専門技術または装置を一切必要としない。固体調合物中のレシチンは、乳化剤または脂質生成剤としての役割を果たさない。

【 0 0 3 8 】

エマルジョンは、少なくとも二つの不混和性の相からなり、これらの相のうちの一方は、グロビュールとして他方の全体にわたって均質に分散されている。こうした系は、乳化剤で安定化する。

20

【 0 0 3 9 】

マイクロ - エマルジョンは、水および油の分散液であり、これは、比較的大量の界面活性剤および補助界面活性剤の添加によって均質、透明、且つ、安定になる。こうした分散剤を生成するためには、幾つかの成分が特定の比率で必要である。

【 0 0 4 0 】

リポソームは、水性の環境に分散された封入囊である。これらは、ミクロンまたはサブミクロンサイズであり、二層の壁を有する。リポソームの特性および性能は、それらの正確な組成および調製方法、関係する専門技術および多数の段階に非常に依存する。

【 0 0 4 1 】

レシチンおよび薬物が含まれているまたは組み込まれている既知エマルジョン、リポソームまたはマイクロ - エマルジョンとは対照的に、本固体調合物は、成分の点でも、調製の点でも、ずっと簡単である。場合によっては他の成分を追加してもよいが、意外にも、本固体調合物は、望ましい効果を達成するために抗生物質とレシチンしか含有する必要がない。なんらかの他の成分が添加される場合、添加の順序または相対比は、重要ではない。

30

【 0 0 4 2 】

従って、本明細書中で用いられる場合、「非乳化」または「乳化されていない」という文言は、エマルジョン、リポソーム、脂質マトリックス系およびマイクロ - エマルジョンを含まず、固体剤、錠剤、カプセル、トローチ剤、懸濁剤、エリキシル剤および液剤を含む。

40

【 0 0 4 3 】

レシチンの量は、約 0 . 1 重量 % から約 9 0 重量 %、好ましくは約 1 0 重量 % から約 6 0 重量 % の範囲内でありうる。

【 0 0 4 4 】

レシチン (ホスファチジルコリン) は、卵、大豆、ナタネおよびヒマワリを含むあらゆる供給源から誘導されうる。適するレシチンは、あらゆるグレードのものでありうる。粗製乾燥レシチン製品は、大豆油の脱ガムによって得ることができる。漂白剤を添加して、元は黄褐色のレシチンの色を透明にしたり、淡くしたりすることができる。

【 0 0 4 5 】

50

粗製レシチンをアセトンで抽出して微粉または顆粒の製品を生じることができ、この方法を脱油と呼ぶ。アセトン可溶性画分の分離は、トリグリセリドの量を減少させることにより、アセトン不溶性画分中のホスファチドの量を増加させる。

【0046】

当技術分野において通常用いられる場合、用語「レシチン」は、純粋なホスファチジルコリンを指すとともに、脂肪酸、トリグリセリド、ステロール、炭水化物および糖脂質などの様々な他の化合物を含有する粗製リン脂質混合物も指すので、本明細書中で用いられる場合、用語「レシチン」は、脱油または脱ゴム製品；レシチンの誘導体および様々なタイプのレシチンの組合せを含む天然で得られるまたは合成によって得られるホスファチジルコリンを包含する。市販のレシチンは、天然源からの粗製油抽出物から精製および合成リン脂質にわたる40を越える異なる調合物で（数ある中でも、American Lechithin Co. ; Lucas Meyer Inc. および Central Soy Inc. などの供給源から）現在入手可能であり、本明細書中で用いられる場合、それらすべてが、用語「レシチン」に包含されるものとする。

10

【0047】

レシチンは、不飽和脂肪酸成分のヒドロキシル化、分別、または分散剤との配合によって、さらに親水性にすることができる。さらに、レシチンは、水溶性脂肪族カルボン酸の存在下、過酸化水素または過酸でホスファチドを処理することによって、ヒドロキシル化することができる。あるいは、レシチンを酵素によって加水分解して、粉末大豆レシチンを生じることでもある。

20

【0048】

もう一つのレシチン誘導体は、例えば腭液中での、酵素ホスホリパーゼとレシチンの相互作用によって生じるリゾレシチンである。

【0049】

従って、レシチン誘導体は、レシチンの上述のようなヒドロキシル化もしくは酵素的反応または他の化学的改質の結果でありうる化合物であり、広い意味での用語「レシチン」に含まれる。

【0050】

アイオワのCentral Soy Inc. から入手可能な適するレシチンの幾つかの例として、BLENDMAX、CENTROBAKE、CENTROCAP、CENTROL CA、CENTROLENE、CENTROMIX、CENTROPHASE、CENTROPHIL、NATHINおよびPRECEPTが挙げられる。これらの名前は、単一のレシチンの表すこともあり、または一連のレシチン製品を表すこともある。これらすべてが、本明細書に記載の目的に有用であると考えられる。

30

【0051】

下記実施例6によって説明されるように、成分の添加順序または混合順序は、重要ではない。

【0052】

本明細書中で用いられる場合、用語「組成物」は、指定の成分を指定の量含む製品、ならびに指定の成分の指定の量で組合せたものから直接または間接的に生じる製品を包含する。

40

【0053】

経口バイオアベイラビリティを向上させるための方法

レシチンを含有する固体調合物の状態のプロドラッグエステルを調製することによりプロドラッグエステルの経口バイオアベイラビリティを向上させるための方法も開示する。本明細書中で用いられる場合、用語「バイオアベイラビリティ」は、全身循環系に到達する治療活性薬の速度および程度の大きさを指す。あらゆる全身作用型経口投与薬は、その薬物がなんらかの治療効果を示す前に、胃腸の粘膜を通して全身循環に吸収されなければならない。プロドラッグエステルを含む一定の薬物は、それらが全身吸収されうる前に胃腸管内で分解されることがある。分解されればされるほど、治療効果を提供するために利

50

用可能な薬物が少なくなる。従って、全身循環に到達する薬物の量を増すあらゆる方法が、より高いバイオアベイラビリティをもたらす。本発明において、レシチンは、セフジトレンピボキシルの分解（脱エステル化）速度を遅速させる。それによって、全身循環に到達する薬物の量が増加し、結果として治療効果が向上することとなる。

【0054】

下記実施例5および6において説明するように、セフジトレンピボキシルなどのプロドラッグエステルは、エステラーゼ酵素によって分解され、驚くべきことに、レシチンは、そうした分解を有効に遅速させる。

【0055】

本明細書中で用いられる場合、用語「プロドラッグ」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応およびこれらに類するものを伴うことなく、ヒトおよび下等動物の組織との接触使用に、健全な医学的判断の範囲内で適し、且つ、妥当な損益比に見合い、且つ、所期の使用に有効であり、且つ、可能な場合には本発明の化合物の両性イオン性形態である、本発明の化合物のプロドラッグを表す。本発明のプロドラッグは、例えば、血中での加水分解によって、インピボで迅速に上の式の親化合物に変換されうる。綿密な考察が、A. C. S. Symposium SeriesのT. HiguchiおよびV. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery System, V. 14、およびEdward B. Roche編, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)に提供されている。本明細書は、これらの文献を参照して組み込まれる。

【0056】

プロドラッグエステルは、エステル（-C(O)OR）部分（式中、Rは、アルキル基またはアリアル基である）を有するプロドラッグである。

【0057】

単独で、または組合せで、本明細書中で用いられる場合の用語「アルキル」は、この用語「アルキル」の前に記号C_x ~ C_yがない限り、飽和炭化水素から1個の水素原子を除去することによって誘導されるC₁ ~ C₁₂直鎖または分枝鎖、置換または非置換飽和鎖ラジカルを指す。アルキル基の代表例には、数ある中でもメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチルおよびt-ブチルが挙げられる。

【0058】

単独で、または組合せで、本明細書中で用いられる場合の用語「アリアル」または「芳香族」は、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、アズレニル、フルオレニルおよびアントラセニルなどの、約6個から12個の炭素原子を有する置換もしくは非置換炭素環式芳香族基；またはフリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、オキサゾイル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、1,3,5-トリチアニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフトリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキシアジニル、ピラゾロ[1,5-c]トリアジニルおよびこれらに類するものなどの、少なくとも一つのN、OもしくはS環内原子を含有する芳香族環である複素環芳香族基を指す。「アリアルアルキル」および「アルキルアリアル」には、上で定義した用語「アルキル」が使用されている。環は、多置換されていてもよい。

【0059】

プロ-ドラッグエステルは、抗生物質、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬

またはアンギオテンシンⅡアンタゴニストでありうるが、胃の酵素によって胃腸管内で脱エステル化されるあらゆるプロドラッグが、上に記載した方法による恩恵を受けるであろう。プロドラッグエステルの特定の例は、セフジトレンピボキシルである。

【0060】

錠剤製造のための直接圧縮法

圧縮錠は、最も広く用いられている単位服用量の経口剤形である。錠剤調合物は、作用薬と、作用薬製品の加工を助長するまたは性質を向上させる一定の賦形剤とを含有する。該薬物と賦形剤とを一緒にブレンドし、湿式造粒して、加工し、錠剤に圧縮する。あるいは、直接圧縮によって錠剤を製造することができる。

【0061】

錠剤の直接圧縮とは、有効成分と他の適する賦形剤とのパウダーブレンドから錠剤を直接圧縮する方法である。このブレンドを金型キャビティに均一に流し込み、圧縮すると、強く引き締まった圧縮成形体になる。湿式造粒法によって製造される錠剤に勝るこの方法の主たる利点は、より低い生産コストおよび熱または湿気への非暴露である。後者は、多くの薬物が熱および湿気によって分解されるので、特に重要である。

【0062】

増量剤 - 結合剤は、錠剤に直接圧縮されるパウダーブレンドのきわめて重要な成分である。増量剤 - 結合剤の幾つかの例として、噴霧乾燥ラクトース、スクロース、微結晶性セルロースおよび第二リン酸カルシウムが挙げられる。レシチンは、特に作用薬が親油性である時、直接圧縮錠用の増量剤 - 結合剤として次の利点をもたらす： 1) 良好な結合特性； 2) 良好な界面活性剤特性； および 3) 改質後の良好な流動性および圧縮性。

【0063】

実施例 2 の調合物がよい例であるが、レシチンは、卓越した結合特性を示す。確実に錠剤を崩壊させ、溶解させて、錠剤から薬物を放出させるために、これらの調合物に崩壊剤を含めた。

【0064】

錠剤中のレシチンの比率（重量パーセント）は、錠剤重量の 0 . 5 パーセントから 9 9 パーセントの間、好ましくは 5 パーセントから 7 5 パーセントの間で変化しうる。錠剤への他の添加物（数ある中でも、滑沢剤および流動性促進剤）の比率は、薬物の生理的 - 化学的特性および所望の薬物放出特性に依存して変化しうる。

【0065】

レシチンは、良好な界面活性剤であるので、実施例 4 において示すように、疎水性薬物の分散性および溶解性を向上させることができる。溶解性および分散性が増すことによって、より高い薬物のバイオアベイラビリティをもたらすことができるので、これは有意である。

【0066】

直接圧縮に用いられる賦形剤が、良好な流動特性および圧縮性を有することは、望ましい。レシチンを改質して、これらの特性をさらに向上させることができる。有用な賦形剤である改質レシチンの一つの例は、流動性改善のために第三リン酸三カルシウムとブレンドされている、食品グレードで本質的に油非含有の中間黄褐色または黄色レシチン粉末、CENTROLEX FP 40（アイオワの Central Soy Inc. から入手可能）である。有用な賦形剤である改質レシチンのもう一つの例は、流動性および圧縮性を改善するためのマルトデキストリンと精製レシチンとのブレンド、ALCOLECSM（コネチカットの American Lecithin Inc. から入手可能）である。

【0067】

感染を治療するための方法

本明細書中で用いられる場合、用語「感染」は、様々な細胞および毒性メカニズムにより、後に組織損傷が生じ、明らかな疾病に進行しうる、身体の一部または組織における病原微生物の侵襲および増殖を指す。本発明の調合物を用いて、数ある中でも中耳炎、副鼻

10

20

30

40

50

腔炎および咽頭炎などの、グラム陽性菌感染、グラム陰性菌感染の両方を治療することができる。感染の治療には、結果として生じる疼痛、腫脹および炎症の症状の治療も必要であるので、「感染の治療」は、侵襲の停止ならびに随伴症状の治療を指す。

【 0 0 6 8 】

加えて、本発明の方法によって調製することができる調合物は、免疫抑制作用、抗菌作用、抗真菌作用、抗ウイルス作用、抗炎症作用および抗増殖作用を有するとともに、化学療法薬耐性を覆す能力を有しうる。

【 0 0 6 9 】

本発明の方法によって調製された調合物は、数ある中でも慢性関節リウマチ、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎および糸球体腎炎などの、自己免疫疾患の治療にも用いられるであろう。

10

【 0 0 7 0 】

さらなる使用には、炎症性および過増殖性皮膚疾患、ならびに乾癬、アトピー性皮膚炎および表皮水疱症などの免疫学的に医療が施される疾病の皮膚症状発現の治療および予防が挙げられる。本発明の化合物が有用であろうさらなる事例には、数ある中でも眼天疱瘡、強膜炎およびブレイブス病などの様々な眼病（自己免疫性のものとそうでないもの）が挙げられる。

【 0 0 7 1 】

本明細書中で用いられる場合、「治療有効量」の本発明の化合物という文言は、あらゆる治療に適用可能な妥当な損益比で疾患を治療するために十分な量の化合物を意味する。しかし、本発明の化合物および組成物の一日の合計使用量が、従事する医師が健全な医学的判断の範囲内で決定することは、ご理解いただければよい。個々のどの患者についての治療に有効な特定の用量レベルも、治療を受ける疾患およびその疾患の重篤度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；用いられる特定の化合物の投与の回数、投与経路および排出率；治療の継続期間；用いられる特定の化合物と併用されるまたは同時に用いられる薬物；ならびに医療技術分野においてよく知られているこれらに類する要因を含む様々な要因に依存するであろう。例えば、望ましい治療効果を達成するために必要なものより低いレベルで化合物の投与を開始して、望ましい効果が達成されるまでその投薬量を徐々に増加させることは、十分に当業者の範囲内である。

20

30

【 0 0 7 2 】

本発明の好ましい実施形態および使用効果を説明するためにこれらの実施例を呈示する。これらは、本明細書に添付されている特許請求の範囲に別様に述べられていない限り、本発明を制限する意味を持たない。

【実施例 1】

【 0 0 7 3 】

セフジトレンピボキシルおよび改質レシチンの顆粒の相溶性を次の方法で評価した。セフジトレンピボキシル（日本の明治製菓株式会社から入手可能、10 g）を、乳鉢の中で、改質レシチン（ALCOLEC SM 100、コネチカットのAmerican Lecithin Inc. から入手可能、5 g）と混合した。十分な量の蒸留水を添加して、この混合物を凝集塊にした。この塊をオープンの中で18時間、32℃で乾燥させた。この塊をサイズ10の篩に通して、顆粒にした。上に記載したのと同じ手順を用いて、セフジトレンピボキシル（10 g）をカゼインナトリウム（カルフォルニアのNew Zealand Milk Products North Americaから入手可能、4 g）とも共に顆粒にした。カゼインナトリウムは、セフジトレンピボキシルの現行の調合物（MEI ACT、日本の明治製菓株式会社から入手可能、セフジトレンピボキシル100 g含有）を用い、これらの顆粒は、対照としての役割を果たす。両方のセットの顆粒を室温で30日間、密封容器内に保管した。これらの顆粒の安定性を、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）を用いて評価した。この研究の結果として、セフジトレンピボキシルおよび改質レシチンの顆粒は、対照と同じくらい安定であると判定された。

40

50

【実施例 2】

【0074】

セフジトレンピボキシルの 9 つの代表的な固体調合物を次の方法で調製した。250 mg のセフジトレンピボキシル（日本の明治製菓株式会社から入手可能）を、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（CROSCARME LLOSE、ペンシルバニアの FMC Corp. から入手可能）；デンプングリコール酸ナトリウム（EXPLO TAB、アイオワの Penwest Pharmaceutical Co. から入手可能）；改質レシチン（ALCOLEC SM 100、コネチカットの American Lecithin Inc. から入手可能）；酵素処理レシチン（PRECEPT 8160、アイオワの Central Soya から入手可能）およびラウリル硫酸ナトリウム（Sigma-Aldrich から入手可能）と、下の表 1 に示す量で混合した。

【0075】

【表 1】

表 1

代表的なセフジトレンピボキシル錠剤調合物

調合物	セフジトレン ピボキシル (mg)	カルボキシ メチル セルロース (mg)	改質 レシチン (mg)	デンプン グリコール酸 ナトリウム (mg)	ラウリル 硫酸 ナトリウム (mg)	酵素処理 レシチン (mg)
1	250	200	500	0	30	0
2	250	200	400	0	30	0
3	250	200	400	0	30	0
4	250	200	400	50	30	0
5	250	200	400	50	30	0
6	250	200	400	50	30	0
7	250	0	400	250	30	0
8	250	0	0	400	30	400
9	250	200	0	200	30	400

【0076】

上に記載した各ブレンドパウダーミックスを Carver ペレットプレス（13 mm ダイ）での直接圧縮により錠剤にプレスした。調合物 4～9 についてのプレスの時間は 2 秒であり、錠剤を製造するために必要な圧力は、500 ポンド未満であり；調合物 1 についてのプレス時間は 10 秒、圧力は 2000 ポンドであり；調合物 2 についてのプレス時間は 3 秒、圧力は 1000 ポンドであり；調合物 3 についてのプレス時間は 2 秒、圧力は 500 ポンドであった。

【0077】

錠剤調合物 1 および 2 は、極度に硬く、さらなる分析から除外した。如何に有効に上記調合物が溶解するかを判定するために、残りの各錠剤を次のとおり試験した。各錠剤を溶解バスケットに入れ、蒸留脱イオン水 900 mL と 3.5 % 塩酸 7 mL が入っているビーカーに浸けた。錠剤が入っているバスケットを 100 rpm で 30 分間回転させた。調合物 7～9 は、30 分以内に完全に崩壊した。

【0078】

調合物 7～9 の溶解速度を、対照のセフジトレンピボキシル錠（SPECTRACEF、TAP Pharmaceutical Products, Inc. から入手可能）と比較した。SPECTRACEF 錠は、MEI ACT 錠（日本の明治製菓株式会社から

入手可能、セフジトレンピボキシシル100mg含有)と生体内利用率が等価である。溶解試験は、先が尖った容器(peaked vessel)内で、0.1N塩酸水溶液900mL中、パドル法(US Pharmacopeia, 24(1999)、回転速度100rpm)により行った。30分および60分間隔で、錠剤調合物9の溶解をMEIAC Tと比較した。

【実施例3】

【0079】

懸濁剤用のセフジトレンピボキシシルドライパウダーについての調合(調合物10)を下
の表2に示す。セフジトレンピボキシシル(日本の明治製菓株式会社から入手可能)、改質
レシチン(ALCOLEC SM 100、コネチカットのAmerican Lecithin Inc. から入手可能)、ヒドロキシプロピルセルロース(デラウェア州、ウ
イルミントンのAqualonから入手可能)、キサンチンゴム(カリフォルニア州、サン
ディエゴのKelcoから入手可能)、スクロースおよびストロベリーフレーバー(ニ
ュージーランドのGivaudan Flavor Corp. から入手可能)を計量し
、ブレンドして、100mLの高密度ポリエチレンびんに移した。次に、水(17mL)
をそのびんに添加し、そのびんを激しく振盪した。その後、十分な量の水(10mL)を
添加して、100mg/5mLの濃度で50mL以下の最終量の懸濁剤を製造した。

【0080】

【表2】

表2

代表的なセフジトレンピボキシシル調合物10

成 分	量 (gm)
セフジトレンピボキシシル	1.3
改質レシチン	10
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
キサンチンゴム	0.1
スクロース	10
ストロベリーフレーバー	1
水	適量50mL

【0081】

薬物懸濁液が酸性条件(胃のものに類似した条件)のもとで容易に溶解されるかどうか
を判定するために、次の実験を実施した。調合物10の溶解速度を対照のセフジトレンピ
ボキシシル錠(SPECTRACEF、TAP Pharmaceutical Products, Inc. から入手可能)と比較した。SPECTRACEF錠は、MEIAC
T錠(日本の明治製菓株式会社から入手可能、セフジトレンピボキシシル100mg含有)
と生体内利用率が等価である。この調合物についての溶解試験は、先が尖った容器内で、
0.1N塩酸水溶液900mL中、パドル法(回転速度75rpm)により行った。30
分および60分間隔で、調合物10の溶解をMEIAC Tと比較した。

【実施例4】

【0082】

様々なレシチンへのセフジトレンピボキシシルの溶解度は、次のとおり判定した。レシチ
ン(LECI-PC 35P、イリノイ州のTraco Labsから入手可能)、改質
レシチン(マルトデキストリン70%およびホスファチジルコリン30%を含有;ALC
OLEC SM 100、コネチカット州のAmerican Lecithin In

c. から入手可能) およびヒドロキシル化レシチン (CENTROLENE A、インディアナ州の Central Soy a から入手可能) の3つのタイプのレシチンを試験した。各タイプのレシチンの蒸留脱イオン水中5%、10%および15%懸濁液を作って、試験分散液を生成した。セフジトレンピボキシル (日本の明治製菓株式会社から入手可能) を各試験分散液に添加した。各サンプルを1分間渦撪し、2分間超音波処理して、再び1分渦撪し、その後、室温で10分間、2000rpmで遠心分離した。得られた上清画分を回収し、0.45μmのフィルタに通して濾過して、HPLCによって分析した。

【0083】

セフジトレンピボキシルの溶解度を測定して、レシチン水溶液中では678.5μg/mL、改質レシチン中では868.1μg/mL、およびヒドロキシル化レシチン中では715.0μg/mLであった。水のみへのセフジトレンピボキシルの溶解度は31.8μg/mLであったので、試験した各レシチンによって、明らかに溶解度が改善された。

【実施例5】

【0084】

セフジトレンピボキシルがエステラーゼによって分解されるかどうか、およびそうした分解がレシチンによって阻害されるかどうかを判定するために、次の試験を実施した。

【0085】

まず、セフジトレンピボキシルがエステラーゼによって分解されるかどうかを判定するために試験を行った。25mgのセフジトレンピボキシル (日本の明治製菓株式会社から入手可能) を10%ジメチルスルホキシドおよび0.1N塩酸を含有する水溶液100mLに溶解して、0.25mg/mLの溶液を作った。ブタの肝臓からのカルボキシエステラーゼ (本明細書中ではエステラーゼとも呼ぶ) (蛋白質15mg/mL、250単位/mgの蛋白質、Sigma-Aldrichから入手可能) を、擬似腸液 (パンクレアチンが添加されていないSIF、Sigma-Aldrichから入手可能) に溶解して、0.5単位/mLの溶液を作った。

【0086】

その後、セフジトレンピボキシル2mLを前記エステラーゼ溶液2mLおよび擬似腸液2mLと混合した。この混合物を放置して、20分間、37℃で反応させ、その後、アセトニトリル1.0mLでその反応を停止させた。他の二つの濃度のエステラーゼを用いてこの手順を反復した。各サンプル中に残存するセフジトレンピボキシルの量をHPLCによって判定した。それを下の表3に記載する。この結果は、セフジトレンピボキシルが分解されたこと、およびその過程が、濃度依存性であることを示している。

【0087】

【表3】

表3

セフジトレンピボキシルの濃度依存性エステラーゼ分解

エステラーゼ濃度 (単位/mL)	残存するセフジトレンピボキシルの%
0.05	81.9
0.5	4.5
5	0.3

【0088】

その後、同様の手順を用いて、エステラーゼによるセフジトレンピボキシルの分解 (表3に示したもの) に対するレシチンの効果を判定した。実験手順は、セフジトレンピボキシルを3%レシチン (LECI-PC 35P、イリノイのTraco Labsから入

10

20

30

40

50

手可能)に溶解したこと以外は、上に記載したとおりであった。

【0089】

各サンプル中に残存するセフジトレンピボキシルの量をHPLCによって判定し、対照溶液のセフジトレンピボキシルの量と比較した。対照溶液を、セフジトレンピボキシル2.0mL、10%改質レシチン溶液2.0mL、および擬似腸液2.0mLとともにインキュベートし、その後、上記のとおり反応停止させた。対照(レシチン非含有)溶液についての7%と比較して、レシチン溶液中に残存するセフジトレンピボキシルの量は、57.4%であった。この結果は、カルボキシルエステラーゼによるセフジトレンピボキシルの脱エステル化がレシチンによって非常に阻害されることを示している。

【実施例6】

10

【0090】

レシチンを調合物に添加する方法が、エステラーゼ分解の阻害に影響を及ぼすかどうかを判定するために、次の実験を実施した。

【0091】

試験溶液は、次のとおりであった：

a) 10% DMSO (ジメチルスルホキシド) / 0.01N HCl に溶解したセフジトレンピボキシル 250 μg / mL ;

b) 10% DMSO / PEG (ポリエチレングリコール) 400 に溶解したセフジトレンピボキシル 250 μg / mL ;

c) セフジトレンピボキシル 250 μg / mL を 10% DMSO / 0.01N HCl に溶解し、改質レシチンを添加して、改質レシチンに対して10重量/容量%を含有する溶液にしたもの；

20

d) 改質レシチンを添加して、改質レシチンに対して10重量/容量%を含有する溶液にしたセフジトレンピボキシル 250 μg / mL を 10% DMSO / PEG 400 に溶解したもの；

e) 10% 改質レシチン溶液に溶解したセフジトレンピボキシル 250 μg / mL ; ならびに

f) 3% カゼインナトリウムに溶解したセフジトレンピボキシル (100 μg / mL)

。

【0092】

30

用いたセフジトレンピボキシルは、日本の明治製菓株式会社から入手し、カゼインナトリウムは、カリフォルニアのNew Zealand Milk Products North Americaから入手し、ならびに用いた改質レシチンは、ALCOLECSM 100であり、コネチカットのAmerican Lecithin Inc. から入手した。

【0093】

実施例5の試験手順を用いて、溶液a~f各々のエステラーゼ分解に対する効果を分析した。表4の結果は、改質レシチンが、エステラーゼ誘導性分解を遅速させる(溶液c~e)こと、および薬物を最初にレシチンに溶解しても(溶液d)、薬物を他の溶媒に溶解し、その後、レシチンを添加しても(溶液c)、同様の効果が達成されることを示している。カゼインナトリウム(溶液f)は、エステラーゼ誘導性分解の防止に無効であった。さらに、溶液aの結果と溶液cの結果を比較、および溶液bの結果と溶液dの結果を比較すると、結果は、溶媒にではなくレシチンに起因することが分かる。

40

【0094】

【表 4】

表 4

セフジトレンピボキシルのエステラーゼ分解に対する様々な
レシチン含有調合物の影響

溶 液	残存するセフジトレンピボキシルの%
a	21.8
b	17.5
c	84.1
d	81.9
e	87.3
f	27.0

10

【0095】

引用したすべての参考文献を、本明細書は、参照して組み込まれる。

【0096】

20

本発明を上記載および実施例によって説明する。上の記載を考慮すると多数の変形が当業者には明らかなことから、上の記載は、非限定的な説明と考えられる。添付の特許請求の範囲および精神の範囲内のすべてのそうした変形が、本発明に包含され则认为られる。

【0097】

後続の特許請求の範囲において定義されているような本発明の概念および範囲から逸脱することなく、本明細書中に記載されている本発明の組成物、方法の操作および手はずに変更を施すことができる：

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 3

(74)代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

(74)復代理人 100161997
 弁理士 横井 大一郎

(72)発明者 タネフア, ラジニーシ
 アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 3 1、ガーニー、デイビッド・コート・5 3 5 3・ビー

(72)発明者 ブリンカー, デール
 アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 0 2、アンテイオク、ウエスト・ハイビュー・ドライブ・2 4
 4 5 2

(72)発明者 ブリスキン, ジャックリン
 アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 8 9、バツファロー・グローブ、サウス・ウエリントン・コ
 ート・1 2 1 2

(72)発明者 ビシュワシラオ, デイリツブ
 アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 8 5、ウオーキーガン、レークハースト・ドライブ・1 0 4 4
 、アパートメント・2 0 1

(72)発明者 アボンテ, ロベルト
 アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 3 0、グレイズレイク、ウツドランド・ドライブ・1 7 5 7 2

(72)発明者 グプタ, プラムド
 アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 3 1、ガーニー、ベンニングトン・ドライブ・6 9 8 6

合議体

審判長 内藤 伸一

審判官 淵野 留香

審判官 中村 浩

(56)参考文献 特開昭 6 2 - 1 6 4 3 1 (J P , A)

特開平 7 - 1 7 8 6 6 (J P , A)

日本医薬品添加剤協会 編集, 医薬品添加物事典, 株式会社薬事日報社, 1 9 9 4 , 第 1 版, 7
 9 頁

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K9/00-47/48